

·特邀综述·

脑铁代谢和神经变性疾病

钱忠明 (香港理工大学应用生物及化学科技学系铁代谢研究室, 香港)

作者简介 钱忠明, 江苏苏州人。1978年毕业于苏州医学院医疗系, 1981年获北京大学医学部(原北京医科大学)基础医学系病理生理学硕士学位, 1993年获澳大利亚西澳大利亚大学 (University of Western Australian) 生理学博士学位。同年应聘到香港理工大学应用生物和化学科技学系任讲师 (Lecturer)。1998年任职助理教授 (Assistant Professor), 1999年起任职副教授 (Associate Professor)。主要从事脑铁代谢机制、脑铁代谢异常与神经变性疾病关系的研究。曾应邀为《Brain Research Review》、《Trends in Molecular Medicine》、《Trends in Pharmacological Sciences》、《Progress in Biophysics and Molecular Biology》、《Developmental Neuroscience》和《Cellular and Molecular Biology》等 SCI 杂志撰写综述、评论或研究论文等。至今在国内外杂志发表论文 110 余篇, 主编了第一部《铁代谢——基础与临床》中文专著。

摘要 最近关于脑铁代谢研究的新成果, 尤其是与脑铁转运、储存、调节相关的某些突变基因的发现, 足以得出以下结论, 即异常增高的脑铁至少是部份神经变性疾病起始原因。研究显示, 脑铁过量积聚主要是由于遗传性和非遗传性因素所引起的某些脑铁代谢蛋白功能异常或表达失控。正是异常增高的脑铁触发一系列病理反应, 最终导致神经变性疾病病人脑神经元死亡。本文简要叙述了目前对脑铁分布、功能和脑铁代谢蛋白的认识, 讨论了脑内铁转运机制以及脑铁和神经变性疾病之间的关系研究的新进展。

关键词 铁代谢; 脑铁; 神经退行性变

学科分类号 Q42; R338

Brain Iron Metabolism and Neurodegenerative Diseases QIAN Zhong-Ming (*Laboratory of Iron Metabolism, Department of Applied Biology & Chemical Technology, the Hong Kong Polytechnic University, Kowloon, Hong Kong*)

Abstract New findings from recent studies on brain iron metabolism, especially the discovery of mutations in the genes associated with iron transport, storage or regulation in the brain, are more than enough to conclude that the increased brain iron is an initial cause of neuronal death at least in some neurodegenerative diseases. The excess iron accumulation in the brain may lead by the disrupted expression or function of iron metabolism proteins induced by either genetic or nongenetic factors. It is the increased brain iron that triggers a cascade of deleterious events, leading to neuronal death in these disorders. In this article, the recent advances in the study on mechanisms of iron transport in the brain and the relationship between the increased brain iron and neurodegenerative disorders were discussed. Also, current knowledge on brain iron distribution and function was briefly reviewed.

Key words Iron metabolism; Brain iron; Neurodegeneration

脑铁代谢的研究最早可以追溯到 19 世纪末。1886 年, Zaleski 第一次对人脑铁做了定量分析。1922 年, Spatz 发表了一篇长达 128 页的有关脑铁

研究的重要文章。他总结和讨论了当时脑铁研究的结果及其方法。首先报道了基底神经节存在高浓度铁的发现。这些早期的脑铁代谢研究者, 在当时极

为有限的实验条件下, 获得了十分重要的成果。然而, 这些为我们后来者的研究打下坚实基础的重要工作, 当时并未受到足够注意。在随后的五十多年里, 脑铁代谢领域的研究相对十分沉寂。直到最近 20 年间, 这一领域的工作才重新受人注意。关于帕金森病人脑铁显著增加的发现以及铁可致自由基反应和神经元死亡的理论, 使得人们重拾脑铁代谢研究的兴趣。新的发现, 尤其最近五年中许多关于脑铁代谢异常可致众多脑疾病的结果使这一领域的研究推向了一个新的高潮。脑铁代谢已成为近年神经生物学和神经化学领域里十分热门的一个研究课题。本文简要讨论了目前对脑铁分布、功能和代谢蛋白的认识, 总结了脑内铁转运机制以及异常增高的脑铁和神经变性疾病之间关系的研究进展。

一、脑铁分布、功能和代谢蛋白

铁广泛存在于脑内各个部位, 但分布是不均匀的^[1]。有的部份如苍白球、黑质、红核和齿球核等有相当高的浓度。基底神经节铁的含量最高, 与肝脏中的铁浓度相当。大脑皮层和小脑铁相对较少。全脑的含铁量相当于肝脏的 1/5。在细胞水平, 铁存在于脑内许多型细胞中, 如神经元、小胶质细胞、少突触细胞和某些星形胶质细胞。其中, 少突触胶质细胞含铁量最多。脑内铁浓度随年龄而变化。对大鼠的研究表明, 大脑皮层、小脑、脑桥和中脑中的铁浓度在出生后两天最高, 以后开始降低, 到第 17 天的时候最低。然后再升高直到成年的第 75 天, 老年以后脑内各部分的铁含量又有所下降。对人脑铁含量测定发现各区累积速度不同, 有的区域很快达到最高水平并保持这一水平, 而有的区域几乎一生都在进行铁的积累。苍白球和黑质在生命的最初 20 年内铁的含量增加很快, 30 岁后几乎没有什么增长; 而尾核和壳核要到 50~60 岁时铁才达到最高水平。在大脑皮层中, 运动皮层的含铁量最高; 其次是视、听和顶皮层; 额前区和颞叶铁浓度最低。延髓中铁的含量不随年龄增长。除了贫血能引起肝和脑内含铁量均下降以外, 正常情况下脑铁水平与肝铁水平没有多少相关性。脑内铁的转换比肝脏慢得多, 因此, 在营养性铁缺乏时, 血清铁结合能力和肝脏中铁贮存都迅速大幅度降低, 而脑铁水平则能维持相对恒定^[1]。

脑铁对脑组织的功能活动极为重要。铁是电子的传递者, 是线粒体氧化反应和氧运输不可缺少的物质。作为众多的辅因子, 脑铁参与脑内许多重要的生理生化过程, 包括 DNA、RNA 和蛋白质的合

成, 髓磷脂的合成和神经髓鞘的发生与发展, 以及多巴胺等神经递质的合成^[2]。临床研究显示, 脑组织发育过程中铁缺乏将导致儿童不可逆性行为障碍。而铁过量将会引起自由基反应而导致神经元死亡, 以及多种中枢神经系统疾病。因此, 脑铁及其生理平衡在脑的功能活动中有着十分重要的地位^[1]。

脑铁的平衡取决于脑铁代谢蛋白, 由于这些蛋白的正常表达和相互协作, 脑铁水平才得以保持在正常的生理范围。在脑外, 细胞与组织的铁平衡主要取决于二种蛋白: 转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 和铁蛋白 (ferritin)。这二种蛋白的表达受细胞内铁控制。细胞内铁浓度发生变化时, 机体有能力通过细胞质内的铁调节蛋白 (iron regulatory protein, IRP) 和 TfR 及 Ferritin mRNA 上的铁反应元件 (iron response element, IRE) 结合的变化来调节这二种蛋白的表达, 进而使细胞内铁保持在正常水平。生理条件下包括运动时, IRP 与 IRE 的结合也受 NO (nitric oxide) 及其他一些因素影响^[3~5]。铁减少时 TfR 表达增加而 Ferritin 表达减少, 反则反之^[2]。TfR 表达增加, 细胞摄铁量也增加。脑外细胞主要是通过 TfR 介导的途径从血液和细胞外液获得铁。血液或细胞外液中的铁主要是转铁蛋白 (transferrin, Tf) 结合铁 (transferrin-bound iron, Tf-Fe)。每一分子的 Tf 可以结合两个三价铁离子。结合铁的转铁蛋白经细胞表面 TfR 介导的内吞进入细胞内^[6]。已经证实, 脑内也存在 TfR 和 Ferritin, 以及它们在脑内同样受控于 IRP/IRP 调节。也已清楚, TfR 介导的细胞 Tf-Fe 摄取是许多型脑细胞获得铁的重要途径^[2, 7~10]。然而, 新的研究显示脑铁平衡和脑细胞摄铁机制可能远比脑外复杂。除了 TfR、Ferritin 外, 脑内可能存在其它铁代谢蛋白, 包括乳铁蛋白受体 (lactoferrin receptor, LfR)、p97 (melanotransferrin, 或 human melanoma tumor-associated antigen) 和二价金属转运体 (divalent metal transporter, DMT1 或 divalent cation transporter, DCT 或 natural resistance-associated macrophage protein 2, Nramp2)。这些蛋白在保持脑铁水平衡定的生理过程中也具有重要作用^[2, 11]。此外, 在小肠新发现的铁代谢蛋白 ferroportin (FP1)^[12]、hephaestin (HP)^[13] 和 duodenal cytochrome b (Dcytb)^[14] 在脑铁代谢中可能也具有重要生理作用。

二、脑内铁转运的机制

(一) 铁通过血脑屏障 (BBB) 的机制 铁必须首

先通过 BBB, 然后才能被脑细胞摄取及利用。目前, 仍然不完全清楚铁是如何通过 BBB 的。然而, 众多证据显示转铁蛋白-转蛋白受体转运系统(Tf/TfR)是铁跨越脑毛细血管内皮腔膜(luminal membrane)的主要途径。也就是说大多数铁是以 Tf-Fe 的形式从血液进入脑毛细血管内皮细胞, 并且是由 Tf 介导的。这一过程本质上与其它类型体细胞摄取铁的过程无差别^[11]。此过程包括几个步骤: 结合、内吞、酸化和解离、移位及细胞内转运。首先血清 Tf 运载铁(Tf-Fe)到 BBB, 然后与 BBB 内皮细胞膜上的 TfR 结合, 通过 TfR 介导的内吞形成内吞小体。由于内吞小体膜上 H⁺ 泵的作用使内吞小体内 pH 下降至大约 5.5~6.5, 这导致铁与 Tf 解离并还原至 Fe²⁺。尔后经 DMT1 介导的过程, Fe²⁺ 跨越内吞小体膜移位进入内皮细胞质内。大部分 Tf 和 TfR 回到内皮细胞血管腔侧膜表面。在 pH 7.4 的环境下, Tf 与 TfR 解离回到血液循环中^[11, 15]。而进入细胞内的铁可能是以 Fe²⁺ 的形式跨越脑毛细血管近脑组织侧基底膜(abluminal membrane)进入脑内(图 1)^[11]。

这一过程的分子机制目前所知甚少。已有报道 Fe²⁺ 穿出基底膜的机制可能涉及星形胶质细胞。星形胶质细胞在毛细血管内皮的突触小结有从内皮细胞摄取 Fe²⁺ 的能力。这一点尚待进一步研究证实。此外, 新近的研究发现 FP1/HP 和非 HP 依赖性铁转运系统(FP1/ceruloplasmin)在铁跨越小肠上皮细胞基底膜的过程中起关键作用, 很有可能这两个铁转运系统在 Fe²⁺ 穿越血脑屏障基底膜的过程中也起有同样的作用^[11]。尤其铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)的作用更是值得研究的。除了 Tf/TfR 途径外, 人乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)/LfR 以及糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚型 p97/分泌型 p97 在铁穿过血脑屏障过程中可能也发挥一定作用。少量铁也有可能以完整的转铁蛋白结合铁复合体形式通过受体介导穿过整个血脑屏障^[11]。由于 Tf/TfR 在铁跨越血脑屏障过程中的重要作用, 近年来, 人们已尝试利用这一转运系统转运某些金属药物、肽类药物和基因到脑内, 达到治疗疾病的目的^[16, 17]。

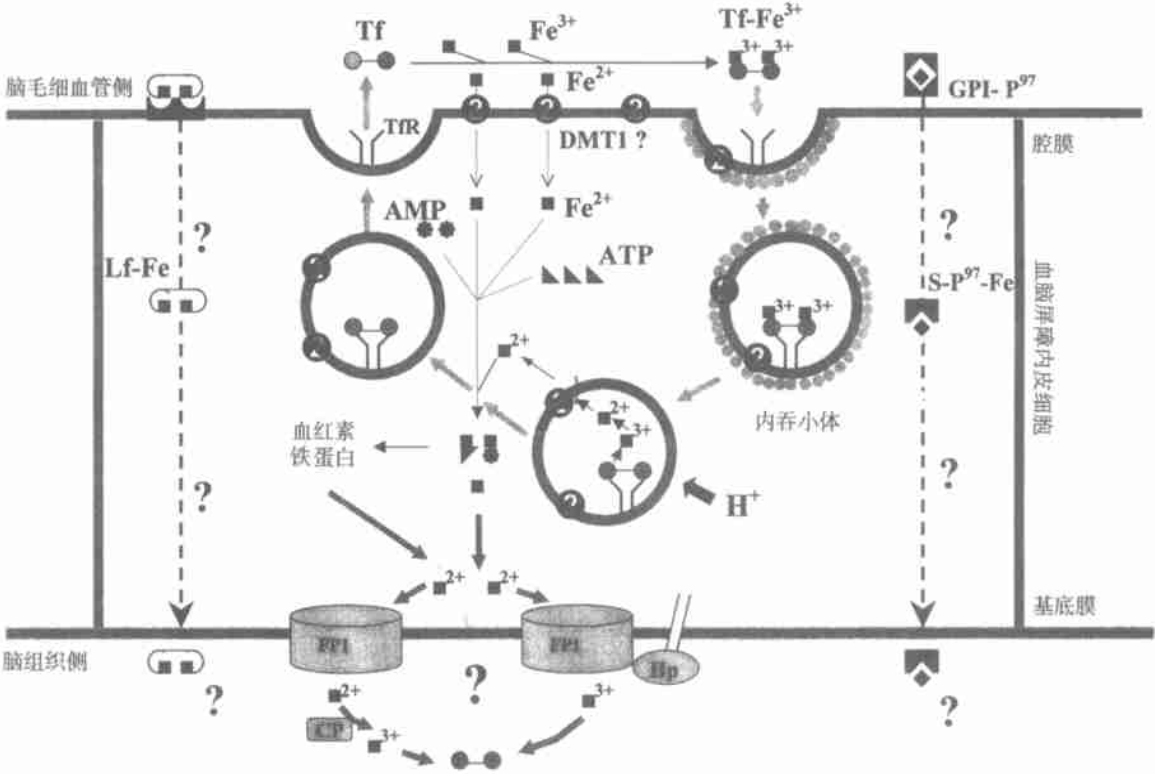


图 1 铁跨越血脑屏障的机制

(二)脑内铁转运和脑细胞铁摄取 在铁被转运通过血脑屏障之后, 部分铁与由脑内少突胶质细胞和脉络丛上皮细胞分泌的内源性 Tf 迅速结合。

而另一部分铁则与其它转运物质结合。也就是说, 脑内铁有二种转运形式: Tf-Fe 和非 Tf 结合铁(non-transferrin-bound iron, NTBI)^[11]。这与外周血液内

的情况不同, 外周血液内铁主要以 Tf-Fe 的形式存在, 很少 NTBI。因为血液内 Tf 的浓度或 Tf 结合铁的能力远远超过铁的浓度。生理条件下, 血液中 30% 的 Tf 就能结合血液中所有的铁^[6, 15]。而在脑脊液(CSF)和脑细胞间液中铁的浓度远远超过 Tf 的浓度或 Tf 结合铁的能力, 只有部份铁能与 Tf 结合。由于 Tf 与铁的亲和力远高于其它的铁转运体, 所以脑脊液和脑细胞间液中的铁(如果是 Fe^{3+} 的形式)则首先与 Tf 结合。因此脑脊液和脑细胞间液中的 Tf 是完全饱和的。剩余的铁则与其它转运体结合, 成为 NTBI。NTBI 可能包括柠檬酸- Fe^{3+} (或

Fe^{2+})、抗坏血酸- Fe^{2+} 和白蛋白- Fe^{2+} (或 Fe^{3+}), 以及 Lf-Fe^{3+} 和分泌型 p97-Fe^{3+} 。也可能存在少量的游离 Fe^{2+} 。Tf- Fe^{3+} 、 Lf-Fe^{3+} 和分泌型 p97-Fe^{3+} 分别通过 TfR、LfR 和 GPI 锚型 p97 介导的过程被相应的脑细胞摄取。NTBI 则可能通过 DMT1 或三价阳离子转运体 (trivalent cation-specific transporter, TCT) 介导的机制被神经元或其它型脑细胞摄取(图 2)^[11]。此外, 最近的研究^[18~20] 显示, CP 可能在脑神经元铁摄取的过程中有重要作用, 而不是传统认为的那样帮助铁释放。相关的研究尚在进行中。

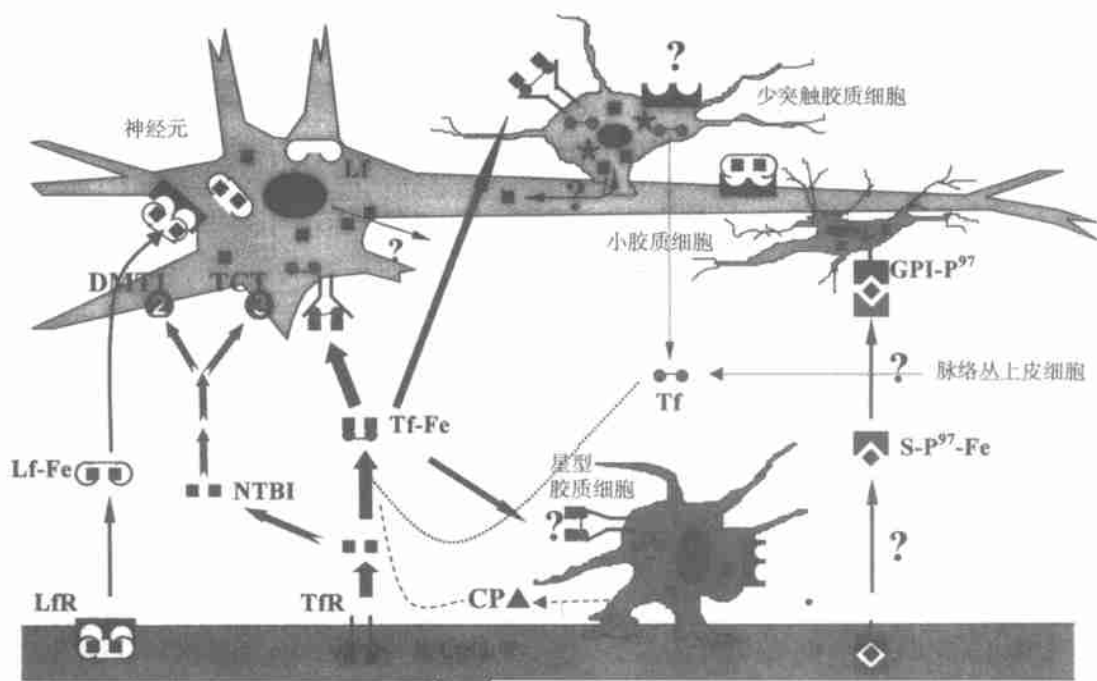


图 2 脑细胞铁摄取机制

三、脑铁与神经变性疾病的关系

(一) 脑铁代谢紊乱是某些神经变性疾病的发生因素 仅在几年前, 很少人相信铁代谢紊乱在疾病发生发展中具有如此重要的位置。今天人们已经认识到许多人类疾病与铁代谢紊乱有关。在这些铁相关的疾病中, 神经变性疾病 (NDs) 研究得最为广泛深入。许多研究证实某些 NDs 包括 (Hallervorden-spatz syndrome, HSS)、帕金森病 (PD)、阿尔采末病 (AD) 和亨廷顿舞蹈病 (HD) 病人病变脑区铁异常升高。这种增加的脑铁是疾病的起因还是后果, 一直是未有定论的问题^[11]。然而, 最近的研究, 尤其是某些脑铁代谢相关基因突变的发现, 强有力地

支持我们最近提出的假说: 即至少在某些神经变性疾病中脑铁的升高是神经元死亡的始发因素^[11]。在这些疾病中, 脑铁异常升高可能是由于遗传或非遗传因素引起的脑铁代谢相关蛋白功能异常或表达失控, 正是由于脑铁的过量增加触发连锁的有害事件导致神经元死亡。

1. 遗传因素-脑铁调节紊乱-神经变性疾病: 遗传因素 (基因突变或缺失) 引起的脑铁代谢紊乱是某些神经变性疾病的发生因素。大量令人信服的证据支持这一结论。Curtis 等^[21] 报道了一种以前未知的显性遗传性迟发性基底神经节疾病, 即“神经铁蛋白病” (Neuroferritinopathy)。这种病人有类

似于 HD 或 PD 的锥体外束病症。患者脑铁和铁蛋白异常积聚及血清铁蛋白浓度明显降低。其关键原因是铁蛋白轻链 (ferritin light polypeptide, FTL) 基因突变。遗传学分析揭示这种病人 FTL 基因的 460~461 部位之间多了一个腺嘌呤, 因此影响铁蛋白的功能和稳定性, 导致铁从铁蛋白不适当的持续释放。铁蛋白由 24 个两种类型 (重和轻链) 的亚基构成, 形成水溶性的空心球体。此蛋白是主要的铁贮存蛋白, 贮存 1/3 到 3/4 的脑铁。“神经铁蛋白病”的发现, 有力地证明了铁在神经变性疾病发病机制中的重要作用。支持上述结论的另一个证据来自对 HSS 的研究。HSS 也称为脑铁积聚性神经变性症-1 (Neurodegeneration with brain-iron accumulation-1, NBIA-1) 或泛酸激酶相关的神经变性症 (Pantothenate kinase associated neurodegeneration, PKAN)。Zhou 等^[22] 最近证实这种病人的泛酸激酶基因 2 (PANK2, a novel pantothenate kinase gene) 异常 (G411R)。泛酸激酶是辅酶 A 生物合成的必需调节酶。PANK2 可能只特异性地在脑内表达。PANK2 突变将引起半胱氨酸在脑内积聚。半胱氨酸的铁螯合特性造成脑内铁积聚和铁依赖性的氧化损害, 最终引起神经元死亡。除了上述最近的发现外, 数年前关于 CP 缺乏症的临床观察^[23], 也支持上述结论。CP 缺乏症是一种由 CP 基因突变引起的常染色体显性遗传性铁代谢疾病。此病特征是视网膜和基底神经节过量铁积聚及这些部位的渐进性神经变性和 CP 功能异常。前已述及 CP 在脑细胞铁平衡中起有重要作用。CP 基因的突变作为始发因素可导致脑铁代谢紊乱进而引起脑内相应区域铁过量及自由基形成和神经变性。除了上述人体的研究外, 缺少铁调节蛋白 2 (iron regulatory protein 2, IRP₂) 的小鼠家系的实验研究结果也支持上述结论。LaVaute 等^[24] 发现敲除小鼠 IRP₂ 基因可引起脑铁代谢调节紊乱和神经变性疾病。IRP₂ 缺少引起脑铁明显增加而且这种增加比神经变性和运动病症的发生早许多个月。这显示在此小鼠家系中由 IRP₂ 缺少导致的铁代谢调节紊乱是神经变性的一个始发因素。

2. 非遗传因素-脑铁代谢调节紊乱-神经变性疾病: 在某些情况下, 脑铁代谢调节紊乱可能不是由于基因突变或缺失所致。某些非遗传因素可以导致脑铁代谢蛋白表达紊乱进而引致脑铁增加。这些目前未完全确定的非遗传因素可以引起蛋白表达正常调节机制失控^[2, 11]。已经提及, 脑内比脑外可能有更多

的蛋白涉及铁平衡。任何其中一个蛋白表达障碍均可能导致脑内铁失衡。若结果是脑铁增加则可引起氧化应激和神经元死亡。以铁摄取蛋白为例, 已有关于 PD 病人脑内 LfR 和 AD 病人脑内 p97 过度表达的临床报道^[4]。这些异常增加的 LfR 或 p97 表达可导致脑铁异常积聚和神经元死亡。也已有报道 PD 患者黑质病变神经元中 DMT1 中度高表达^[12]。另一方面, 铁“释放”蛋白表达的减少也被认为可能是某些其它神经变性疾病中细胞过量铁积聚的一个原因, 但目前关于脑内铁“释放”蛋白的资料十分有限。非遗传因素导致铁“摄取”或“释放”蛋白表达异常增加或减少进而造成脑铁积聚和神经变性的观点, 为在一些没有发现基因突变的神经变性疾病中细胞内铁是如何大量沉积提供了一个合理解释^[2, 11]。然而, 有关这些蛋白在脑内的细胞分布和功能特征目前尚不完全清楚。这些蛋白表达的生理调控, 以及非遗传因素如何造成这些蛋白表达失控尚知道甚少。这是目前脑铁代谢领域里非常需要研究的一个方面。

除了脑铁转运蛋白外, 有人认为 IPR 功能异常在 AD 发生发展中可能具有一定作用。有人报道某些 AD 脑组织中 IRP/IRE 复合物稳定性较正常为高。这种高稳定性将导致 TfR 表达增加同时铁蛋白生成减少。因此 AD 脑细胞摄取更多的铁而没有能力贮存铁, 导致 AD 脑细胞铁积聚。此外, 研究也显示血红素氧化酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的长期过度表达对 AD、PD 和其它与年龄相关的神经变性疾病中病理性铁沉积和线粒体损害可能起作用。HO-1 是一个 32kD 的应激蛋白 (stress protein), 主要功能是将血红素降解为胆绿素、游离铁和一氧化碳。已有报道 HO-1 的免疫反应性在 AD 个体的大脑皮层、海马神经元和星形胶质细胞中大大增强。在 PD 病人, 脑星形胶质细胞中 HO-1 染色也是增高的。这些发现支持在某些神经变性疾病中 HO-1 过度表达引起过量铁沉积和线粒体功能不全的可能性 (Schipper, 2000)。另一种最近报道可能与神经变性疾病发生发展相关的蛋白是基质细胞源受体 2 (stromal cell-derived receptor 2, SDR2)。SDR2 是一个细胞色素 b-561 和 Dcytb 的同系物。根据序例分析的结果, 有人预测 SDR2 是脑内受儿茶酚胺调节的重要的铁还原酶。因此, 它的功能障碍可能与神经变性疾病相关 (Ponting, 2001)。

(二) 异常增高的脑铁和铁诱发的氧化应激是神经变性疾病发展的共同机制 在某些神经变性疾病

疾病中,脑铁代谢调节紊乱或异常增高的脑铁可能不是始发因素。有可能某些神经变性疾病源于抗氧化防御机制的缺陷,例如 Atox1(一种铜转运蛋白)基因表达的减少或脑内谷胱甘肽(一种重要的中枢神经元保护剂)和其它抗氧化物质利用度降低。炎症或其它因素引起的血脑屏障完整性的改变可能是另一个始发因素。也有一些疾病可能由多种或其它未知的始发因素造成。然而,任何始发因素引起的神经元死亡,都能导致脑内大量铁释放和活性氧物质生成的增加^[11, 25],虽然某些神经变性疾病神经元受损的始发因素与脑铁代谢调节紊乱可能完全无关。因此,铁和铁诱发的氧化应激可能是神经变性疾病发展的一个共同机制^[11]。有几方面证据支持此假说,包括神经变性疾病病人明显增加的脑铁,脂质过氧化产物和活性氧物质,以及铁螯合剂去铁胺治疗可致神经变性病症状的缓解等。基于此假说,应该是设法直接减少脑铁浓度及抑制活性氧物质产生应是治疗神经变性疾病的一个方向。

四、结语

脑铁代谢调节紊乱或异常增高的脑铁是某些神经变性疾病神经元死亡的始发因素(图 3)。神经变性疾病中发现的脑铁代谢障碍可以是多种因素包括遗传(基因突变和缺失)和非遗传因素(辐射、环境因素及其它)引起。同时,铁代谢的紊乱可以发生在铁的摄取和释放、贮存、细胞内代谢和调节等多个层次。虽然过往二十余年脑铁代谢研究已帮助我们得到了上述重要认识,但很多关于脑铁平衡及其机制的关键问题仍不清楚。由于这一原因,我们对脑铁异常升高的原因和机制,及增加的脑铁与神经变性疾病之间关系等方面仍有许多问题不能详尽回答。因此,进一步开展脑铁代谢的基础研究是十分重要和迫切的。可以肯定,目前我们还没有了解所有涉及脑铁生理代谢的基因及相关蛋白,也不完全清楚已知脑铁代谢蛋白的分布、功能和调节。我们最近的研究显示,新发现的小肠铁吸收蛋白如 Dcytb、FP1 和 HP 都能在脑内表达。这些蛋白在脑铁代谢中是否具有生理功能?如果有,它们起有什么样的作用和如何发挥它们的作用?诸如此类脑铁代谢的重要问题亟待研究。随着脑铁代谢研究的深入和更多更全面地了解脑铁代谢的生理方面时,我们将能更清楚脑铁代谢异常在神经变性疾病发生发展中的重要性及其病理机制。也将必定能够为治疗这类随着世界人口老龄化而越来越严重影响人类

的疾病提供重要的依据。

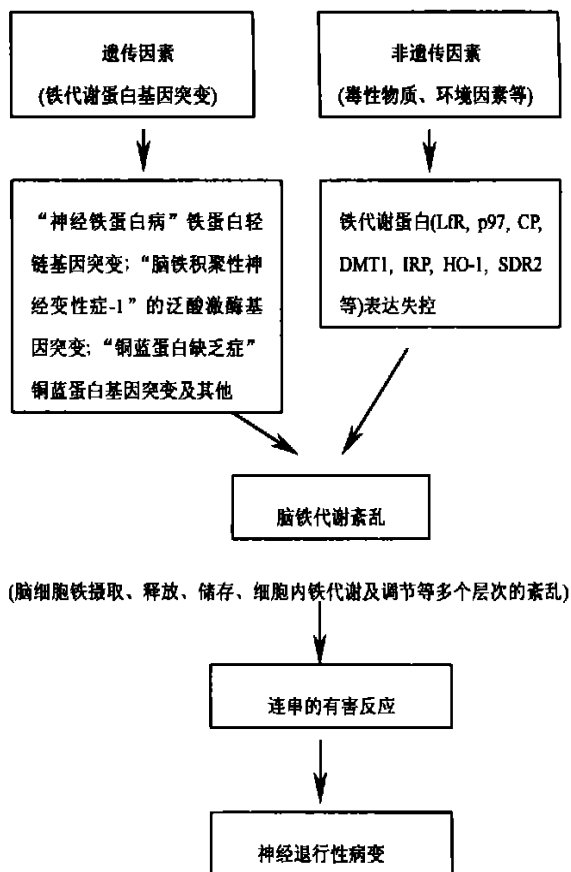


图 3 遗传和非遗传因素引起的脑铁代谢紊乱和神经变性之间的因果关系

参 考 文 献

- 1 Qian ZM, Pu Y, Wang Q, et al. Iron Metabolism and CNS diseases (Chapter 17). In "Iron Metabolism - Fundamental & Clinical Aspects" Ed. By Qian ZM, Science Press Beijing, 2000. 329 ~ 352.
- 2 Qian ZM, Wang Q. Expression of iron transport proteins and excessive iron accumulation in the brain in neurodegenerative disorders. Brain Res Rev, 1998, 27: 257 ~ 267.
- 3 Qian ZM, Xiao DS, Ke Y, et al. The increased nitric oxide is one of the causes for the changes in iron metabolism in the exercised rats. Am J Physiol, 2001, 280: R739 ~ R743.
- 4 Ho KP, Xiao DS, Ke Y, Qian ZM. The decreased activity of cytosolic aconitase in the liver, spleen and bone marrow in the exercised rats. Biochem Biophys Res Comm, 2001, 282: 264 ~ 267.
- 5 Qian ZM. Nitric oxide and changes of iron metabolism in exercise. Biological Review, 2002. DOI: 10. 1017/ S1464793102005997.

- 6 Qian ZM, Tang PL. Mechanisms of iron uptake by mammalian cells. *Biochem Biophys Acta*, 1995, 1269:205 ~ 214.
- 7 Qian ZM, Pu YM, Tang PL, et al. Transferrin-bound iron uptake by the cultured cerebellar granule cells. *Neurosci Lett*, 1998, 251:9 ~ 12.
- 8 Qian ZM, Pu YM, Ke Y, et al. Cerebellar granule cells acquire transferrin-free iron by a carrier-mediated process. *Neuroscience*, 1999, 92:577 ~ 582.
- 9 Qian ZM, To Y, Feng YM. Transferrin receptor on the plasma membrane of cultured rat astrocytes. *Exp Brain Res*, 1999, 129:473 ~ 476.
- 10 Qian ZM, Liao QK, To Y, et al. Transferrin-bound and transferrin-free iron uptake by the cultured brain astrocytes. *Cell Mol Biol*, 2000, 46:541 ~ 548.
- 11 Qian ZM, Shen X. Brain iron transport and neurodegeneration. *Trend Mol Med*, 2001, 7:103 ~ 108.
- 12 Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin 1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*, 2000, 403:776 ~ 781.
- 13 Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nature Genet*, 1999, 21:195 ~ 199.
- 14 McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*, 2001, 291:1755 ~ 1759.
- 15 Qian ZM, Tang PL, Wang Q. Iron crosses the endosomal membrane by a carrier-mediated process. *Prog Biophys Mol Biol*, 1997, 67:1 ~ 15.
- 16 Li HY, Sun HZ, Qian ZM. Drug delivery and targeting: Role of transferrin/transferrin receptor system. *Trend Pharmacol Sci*, 2002, 23:206 ~ 209.
- 17 Li HY, Qian ZM. Transferrin/transferrin receptor-mediated drug delivery. *Med Res Rev*, 2002, 22:225 ~ 250.
- 18 Qian ZM, Ke Y. Rethink the role of ceruloplasmin in brain iron metabolism. *Brain Res Rev*, 2001, 35:287 ~ 294.
- 19 Qian ZM, Tsoi YK, Ke Y, et al. Ceruloplasmin promotes iron uptake rather than release in BT325 Cells. *Exp Brain Res*, 2001, 140:369 ~ 374.
- 20 Xie JX, Tsoi YK, Chang YZ, Ke Y, Qian ZM. Effects of ferroxidase activity and species on ceruloplasmin mediated-iron uptake by BT325 Cells. *Mol Brain Res*, 2002, 99:12 ~ 16.
- 21 Curtis ARJ, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nature Genet*, 2001, 28:350 ~ 354.
- 22 Zhou B, Westaway SK, Levinson B, et al. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nature Genet*, 2001, 28:345 ~ 349.
- 23 Yoshida K, Furihata K, Takeda S, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nature Genet*, 1995, 9:267 ~ 272.
- 24 LaVautte T, Smith S, Cooperman S, et al. Targeted deletion of the gene encoding iron regulatory protein-2 causes misregulation of iron metabolism and neurodegenerative disease in mice. *Nature Genet*, 2001, 27:209 ~ 214.
- 25 Pu YM, Wang Q, Tang PL, Qian ZM. Effect of iron and lipid peroxidation on development of cerebellar granule cell in vitro. *Neuroscience*, 1999, 89:855 ~ 861.

空气污染与心肺疾病

吸入被污染的空气与被动吸烟一样糟糕。研究表明,长期吸入空气中的微尘(直径小于 $2.5\mu\text{m}$ 的颗粒)增加死于心、肺疾病的危险。

早期的资料显示在空气中微尘增多的日子里,因心、肺疾病死亡的人数增加。最近,环境流行病学专家 Arden pope、George Thurston 和 Daniel Krewski 科学系统地分析了从美国癌症协会得来的资料,在 500 000 个由肺癌、心脏病、肺心病死亡的病例中,经排除吸烟、饮食、肥胖、地域等因素,得出每立方米空气中微尘增加 $10\mu\text{g}$,肺心病死亡人数增加 6%,肺癌死亡人数增加 8%。

美国现行的空气质量标准是,一年内平均每天每立方米空气内微尘不超过 $15\mu\text{g}$,每 24 小时最多不超过 $65\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

(Science, 2002, 295:1994)(朱晓松 邵 黎)